Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
zu München.
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Kürten).

Serumeiweissquotient, Blutkörperchensenkung und Kongorotversuch in ihrer Beziehung zur Vehikelfunktion des Blutes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Karl Sax
München.

München
Buchdruckerei Hohenhaus, München, Landwehrstr. 29
1937

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
zu München.
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Kürten).

Serumeiweissquotient, Blutkörperchensenkung und Kongorotversuch in ihrer Beziehung zur Vehikelfunktion des Blutes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Karl Sax
München.

München
Buchdruckerei Hohenhaus, München, Landwehrstr. 29
1937

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0007

Vor dem Beginn irgendwelcher Betrachtungen über die Funktion und das Wesen der Serumeiweißkörper im lebenden Organismus erscheint es zunächst geboten, einmal das Hauptsächlichste über die Größe und Beschaffenheit des betreffenden Substrates zusammenzustellen. Der erwachsene Mensch hat eine zirkulierende Blutmenge von rund 5 Litern. Eswas mehr als die Hälfte davon ist Plasma, also rund 2500 ccm, der Eiweißgehalt beträgt um 7% und schwankt nach Angaben verschiedener Autoren in mäßigen Grenzen. Es zirkulieren im Körper des Erwachsenen also rund 175—200 g Eiweiß. Die für alle Lebensfragen so bedeutsame Oberflächenwirkung ist beim Plasmaeiweiß außerordentlich groß. Nach H. Schade beträgt die Grenzfläche von 20 ccm Serum etwa 1000 qm, von 2500 ccm demnach etwa die Riesenoberfläche von 125000 qm. Ein Serummolekül hat nach Oberflächenspannungsbestimmung 4,05 $\mu\mu$ Durchmesser und das Molekulargewicht soll etwa 32000 n betragen, was jedoch von anderen Autoren bestritten wird. Als Emulsionskolloid binden die Bluteiweißteilchen Wasser und halten dieses Hydrationswasser auch gegen einen erheblichen Druck fest. Man hat dann bekanntlich die Bluteiweißkörper nach ihrem Verhalten verschiedenen Fällungsmitteln gegenüber in Gruppen eingeteilt, nämlich Fibrinogen, welches nach Knipping und Kowitz bei 28% iger Sättigung mit Ammonsulfat, das Euglobulin, welches zwischen 28 und 32% iger und das Pseudoglobulin, das bei 32—50% iger Sättigung ausfällt. Als Normalwerte dieser Fraktionen sind beim Menschen nach Starlinger und Wienands anzusehen:

Fibrinogen im Mittel	0,25 g % = 4%	des Gesamt-Eiweißes
Globulin „ „	2,66 g % = 35%	„ „
Albumine „ „	4,86 g % = 62%	„ „

Unzweifelhaft haben wir uns unter diesen nach rein methodischen Gesichtspunkten abgegrenzten Fraktionen keine in sich homogenen Eiweißkörpergruppen vorzustellen. Es bestehen

fließende Übergänge zwischen allen Schattierungen und doch in weit voneinander entfernt liegenden Gruppen große physikalisch-chemische Unterschiede. Man hat die Gruppen der Bluteiweißkörper verglichen mit den Strahlen eines Spektrums. Bei der im Körper herrschenden Wasserstoffionenkonzentration (ph — 7,35; 7,4) sind die Serumeiweißkörper negativ geladen. Dank ihrer sauren und basischen Atomgruppen sind sie Ampholyte. Durch ihren ampholyten Charakter besitzen sie eine gewisse Pufferwirkung.

Man hat noch andere rein chemische Unterscheidungsmerkmale der Albumine und Globuline gesucht, die Albumine besitzen weniger Glykokoll aber mehr Schwefel als die Globuline. Auch der Lysingehalt beider Fraktionen soll verschieden sein; in den Kohlehydratgruppen sollen auch Unterschiede bestehen.

Mit den Fällungsmethoden ziehen manche nur eine wahrscheinlich sehr willkürliche, aus Gründen methodischer Einfachheit gewählte Grenzen. Auch die immunbiologischen Untersuchungen haben uns nicht viel weiter gebracht. Einerseits fand Kapsenberg, daß die Antikörper sich nach Elektrodialyse in dem Globulinanteil finden, andererseits konnten Hurrwitz und Whipple in Versuchen am Hund keinen strengen Parallelismus zwischen Globulinanstieg und Immunitäts- bezw. Intolleranzentwicklung sehen.

Es ist noch zu erwähnen, daß man die Globuline als ein einfaches Additionsprodukt von wasserlöslichem Eiweiß und Lipoiden angesehen hat. Schick führt die Tatsache dafür an, daß bei Fällung der Globuline mit Ammonsulfat die Lipoide zusammen mit den Globulinen ausfallen. Reiner jedoch konnte Serum, aus welchem gründlichst alle Lipoide extrahiert waren, sehr wohl noch elektrodialytisch in Euglobulin und wasserlösliche Eiweißkörper trennen. Andere Autoren glauben an strukturartige Bindungen zwischen Globulin und Albumin.

Über die Entstehung der Serumeiweißkörper bestehen mehrere Hypothesen:

1. Die Genese direkt aus Nahrungseiweiß nach Moll derart, daß die Bluteiweißkörper aus dem Nahrungseiweiß direkt abzuleiten sind. Zunächst würden Albumine, aus diesen Globuline und aus diesen weiterhin Fibrinogen gebildet. Grund

zu dieser Anschauung war die bisher vielbestrittene Umwandlung von Albuminen in Globuline im Reagenzglas. Ein Hinweis auf die Moll'sche Hypothese ist in der modernen Therapie der Nephrosen zu erkennen, die darin besteht, daß bei diesen Erkrankungen, die vorwiegend mit einer Retention von Wasser in den Geweben und einer starken Herabsetzung des Eiweißgehaltes im Blut einhergehen, Eiweiß besonders in Form von Fleisch verabreicht wird. Begründet wird diese Therapie durch die Tatsache, die in einem späteren Kapitel noch Erwähnung findet, daß die Serumeiweißkörper in dem Transport des Wassers eine größere Rolle spielen. Es soll mit der Eiweißverfütterung der Eiweißspiegel im Serum wieder erhöht werden und damit die Entwässerung der Gewebe stattfinden, ein Vorgang, der sich außerhalb der Blutbahn bis in die Körperzellen hineinerstreckt.

2. Die Genese aus Zerfallseiweiß nach Herzfeld und Klinger, die auch glauben, daß die grobdispersen Eiweißkörper durch Peptisierung und Spaltung dispersere Eiweißkörper bilden und so aus Fibrinogen, Euglobulin, Pseudoglobulin, Albumin, Albumosen entstehen bis hinab zum Harnstoff. Gegen diese Theorie sprechen gewisse biologische Erwägungen: Stoffe, welche aus dem Zerfall lebenswichtiger Zellen entstehen, haben ihren funktionellen Höhepunkt hinter sich. Wohl können sie noch auf dem Weg zum vollkommenen Abbau kleinere Aufgaben erfüllen, etwa wie der Harnstoff, der diuretisch wirkt, oder die H_2S-Gase im Darm, die die Peristaltik anregen: für wichtigere Funktionen aber mit genauester Feineinstellung sind sie nicht mehr brauchbar. Zu bedenken gibt es auch, daß Herzfeld als Ursprung des Fibrinogens, also der ersten Bluteiweißstufe, zerfallende Körperzellen annimmt. Wenn nun plötzlich starke Beanspruchung des Organismus trifft, so müßten in großem Maße lebenstüchtige Zellen abgetötet und abgebaut werden, um den angeforderten Substratzustrom zu mobilisieren, ein Vorgang, der den biologischen Vorstellungen sehr wenig entspricht. Man denke, wie schnell der Bluteiweißgehalt sich nach großen Blutverlusten wieder normal gestaltet. — Schließlich gibt noch zu bedenken, daß in Fällen von Linksverschiebung der Serumeiweißkörper, wie z. B. bei der normalen Schwangerschaft, nicht auch ein Ansteigen des Albuminspiegels stattfindet, als Folge

des Abbaues von vermehrtem Globulin, wie nach Herzfeld zu erwarten wäre. Weshalb macht die Vermehrung des Eiweißzerfalles vor der Umwandlung in Albumine plötzlich Halt?

3. Die Genese aus den Thrombocyten nach H. C. Frey. Er glaubt die Blutplättchen als ubiquitäre Spender der grobdispersen Bluteiweiße ansehen zu können. Als Argumente führt er folgendes aus:

Im frischen Blutpräparat bilden sich Fibrinfäden stets zuerst in der Umgebung zerfallender Blättchen. Andererseits ist zu betonen, daß die bisherigen klinischen Beobachtungen für nahe Beziehungen zwischen Thrombocyten und Serumeiweißkörper kaum sprechen. Weder Starlinger noch Wienands noch Bennhold können bei ausgesprochenen Thrombopenien (Benzolvergiftung, Morbus, Werlhof, Panmyelophthysen) irgendwelche aus dem üblichen Rahmen fallende Bluteiweißbilder finden.

4. Genese von Fibrinogen durch das Reticuloendothel. Es wurden enge Beziehungen zwischen Leukocytose und Fibrinogenspiegel des Blutes gefunden. Auch zeigten Milzexstirpationen vorübergehenden Schwund des Fibrinogens, Faktoren also, die auf einen Zusammenhang mit dem RES hinweisen. Held und Behr zeigen durch Versuche an Tieren, denen kolloidales Kupfer, das eine spezifisch vergiftende Wirkung auf das RES hat, infiziert wurde, daß es gelingt, das Fibrinogen zum Schwinden zu bringen. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß bei schleichenden und chronischen infektiösen Erkrankungen einerseits eine Steigerung des Serumeiweißwertes stattfindet, andererseits es das Zeichen eines abwehrfähigen RES ist, wie es besonders die Untersuchungen von Kürten bei Endocarditis lenta veranschaulichen. Dort findet sich neben einer Erhöhung des Serumeiweißwertes und auffallend hohen Globulinwerten eine enorme Leistungssteigerung des RES im Sinne einer Abwehrreaktion. Das Symptom dafür ist die im Blute vorhandene Endotheliose. Bei hemmungslos verlaufender Streptococcensepsis fehlt dagegen sowohl jede Endothelmobilisierung als auch eine Reaktion in Bezug auf das Serumeiweiß.

Adler und Raimann haben mit Kongorot-Injektion die Leitungsfähigkeit des RES geprüft und fanden, daß bei schwer-

sten, in kurzer Zeit letal verlaufenden, septikämischen Erkrankungen fast kein Farbstoffschwund im Serum stattfindet. Daneben war auch der Farbstoffschwund bei Leberkrankheiten, Herzkrankheiten mit Dekompensation und bei Milzexstirpation verlangsamt. Heler konnte an Hand von Tierversuchen, deren RES Thorotrast hemmte, zeigen, daß die Tiere nach künstlicher Pneumokokkeninfektion oder Fütterungsinfektion mit Bacillus enteritis Breslau erheblich schwerer erkrankten, als das bei vorher unbehandelten der Fall war, oder zugrunde gingen. Die Wechselwirkungen zwischen RES und dem Serumeiweiß läßt jedenfalls die Frage einer Mitbeteiligung an der Genese der Eiweißkörper berechtigt erscheinen.

Senshu nimmt auf Grund von Proteolysenversuchen an, daß Leber und Muskel bei der Bildung und Vermehrung der Eiweißkörper mitwirken, die Leber mehr betr. der Albumine, der Muskel und das Knochenmark mehr betr. der Globuline. Das Auftreten der Bence-Jone'schen Eiweißkörper im Blut und Urin könnte man mit einer gestörten Serumeiweiß-Produktion durch Knochenmark in Verbindung bringen.

Nun über Funktionen der Serumeiweißkörper selbst. Während über die mikroskopisch darstellbaren zellulären Elemente des Blutes die Kenntnisse viel umfangreicher sind, liegt über dem Wesen der Serumeiweißkörper noch manches Dunkel. Die roten Blutkörperchen dienen dem Körper als Transportmittel für saure Stoffe. Eine Vehikelfunktion kennt man auch bei den weißen Blutkörperchen; sie sind wohl in der Hauptsache Träger von Fermenten, die durch sie an die Orte des Bedarfes transportiert werden, z. B. Entzündungsherde, ebenso die Blutplättchen als Träger des Gerinnungsfermentes. Was nun die bisherigen Ansichten über die Funktionen der Serumeiweißkörper betrifft, gehen die Meinungen weit auseinander. Man hat die Bluteiweißkörper als Nährlösungen betrachtet. Erstaunlich ist aber dann der hohe Eiweißgehalt von 7—8% ebenso, daß gerade die nervenempfindlichen Zellen des Gehirns von einer so eiweißarmen Flüssigkeit, wie der Liquor cerebro-spinalis und das Kammerwasser es darstellen, umspült werden. Der Liquor cerebri spinalis enthält nur 0,03 bis 0,05% Eiweiß, das Kammerwasser des Auges nur 0,16.

Weiterhin hat man als wesentliche Funktion die Pufferwirkung der Serumeiweißkörper angesehen und ihren ampholyten Charakter angeführt. (Gollwitzer, Meier). Demgegen-

über wurde aber von Mond und Neiter darauf hingewiesen, daß die an die Eiweißkörper des Blutes gebundenen Alkalimengen geringer als 1% der überhaupt im Blute vorhandenen sind. Sie ist auch nicht imstande, in Vitro bei Kohlesäureabdunstungen das ph des Serums aufrechtzuerhalten. Robertson schätzt die puffernde Wirkung etwa auf ein Fünftel derjenigen des Bicarbonats. Wichtig dagegen ist die Funktion als Lösungsmittel. Die sonst nur in Fetten löslichen Sudanfarbstoffe lösen sich z. B. auch im Serum. Die lösende Kraft des Serums wird ja auch in der Colloid-Chemie ausgenützt. Im Blut selbst können verschiedene Substanzen in übersättigter oder wenigstens zeitweise übersättigter Lösung kreisen. (Harnsäure, Bilirubin, Cholesterin). Chloroform z. B. löst sich in H_2O zu 0,95%, in Serum zu 4%, Aether in H_2O zu 8%, im Serum zu 11%. Ferner hat man die Serumeiweißkörper mit der Bildung von Antikörpern in Beziehung gebracht, da Präzipitine an Albumine gebunden wären. Ebenso Hämolysine.

Kapsenberg fand die Agglutinine und Reagine der Wa.R. nur in der dialytisch-isolierten Globulinfraktion.

Eine wichtige Eigenschaft der Serumeiweißkörper stellt der colloid-osmotische Druck dar. Starling, Schade, Claussen fanden, daß die Bluteiweißkörper die Fähigkeit besitzen, Wasser zu binden und zwar mit erheblichen, deutlich meßbaren Kräften. Dieser onktotische Druck beträgt normalerweise 2,5—2,7 mm Hg, d. h. ein Druck von 2,7 mm Quecksilber ist notwendig, um gerade etwas Wasser abzupressen. Während nun der onktotische Druck versucht, Wasser in das Blutgefäßsystem einzusaugen, preßt der Blutdruck das Wasser wieder ab. Im weiteren Verlauf der Blutgefäßbahn kommt es mit dem Absinken des Blutdruckes wieder zu einem Rückstrom aus den Geweben in die Blutbahn, wodurch der Organismus vor hemmungslosem Abstrom von Wasser aus der Blutbahn in das Gewebe geschützt wird.

Nach Westphal wird den Serumeiweißkörpern ein tonisierender Einfluß auf die Gefäßmusculatur zugeschrieben, da im Gefäßstreifenpräparat globulinreiche Menschensera schwächer kontrahierend wirken als globulinarme. Westphal ist geneigt, die Blutdrucksenkung bei vielen Infektionskrankheiten mit der dabei beobachteten Globulinvermehrung in Zusammenhang zu bringen. Es wäre zu denken, daß Versuche mit isolierten Albumin- und Globulinfraktionen Aufklärung schaffen könnten.

Zu den bisherigen Ansichten über Funktionen der Serumeiweißkörper hat nun H. Bennhold eine weitere hinzugefügt, nämlich die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper, die Bennhold in bemerkenswerten Versuchen beweisen zu können glaubt. Über diese Versuche soll im weiteren gesprochen werden. Bennhold ging in seinen Versuchen von der Tatsache aus, daß die Serumeiweißkörper Farbstoffe zu binden vermögen und untersuchte das Verhalten dieses Bindungsvermögens eingehend. Andere vor ihm, wie Bechtold, Sörrensen, Kälemann hatten dieselben Beobachtungen gemacht. 1922 fand de Haahn in experimentellen Untersuchungen mit Tripan-blau-rot, Fluorescinkalium, Phenolrot, Indigocarmin und Litiumcarmin, daß der Farbstoff im Organismus des Wirbeltieres mehr oder weniger quantitativ an die Teilchen der Eiweißsohle absorbiert wird. 1925 hat dann M. Rosenthal an verschiedenen Säurefarbstoffen gezeigt, daß sie, obgleich an sich diffusibel, bei Serumzusatz vom Ultrafilter zurückgehalten werden. Er zeigte weiter, daß der intravenös einverleibte Farbstoff in der Galle erscheint, und daß eine operative Verkleinerung der Leber zu verlangsamtem Schwund des Farbstoffes aus der Blutbahn führt.

Graham hat zuerst Gelatinegallerte zum Studium von Diffusionsvorgängen von Säuren benutzt. Oswald hatte gleiche Versuchsanordnungen von Diffusionsvorgängen für Farbstoffe angegeben. Echt gelöste Farbstoffe dringen schneller in die Gelatine, colloidale Farbstoffe wegen ihrer groben Teilchen überhaupt nicht. Bennhold verwandte eine 5 % ige Gelatinegallerte mit einem ph von 7,4 % und überschichtete ein solches Gel mit wässeriger, stark verdünnter Lösung eines hochdispersen sauren Farbstoffes, z. B. Naphtolgelb S und in einem Vergleichsröhrchen gleichen Gels mit Serumfarbstofflösung, gleicher Farbstoffkonzentration. Nun zeigte sich folgendes: Während die wässerige Lösung von Naphtolgelb innerhalb 4 Tagen etwa 36 mm tief in die Gallerte eingewandert war, wobei die Farbstoffgrenze äußerst unscharf verlief, diffundierte die Serum-Eiweiß-Naphtolgelblösung nur 8 mm und wies eine scharfe Farbstoffgrenze auf. Die chemisch analytischen Untersuchungen ergaben nun, daß aller Farbstoff nur soweit gewandert war, als Serumeiweiß in das Gel diffundierte. Es zeigte sich weiter, daß das Serum mit Naphtolgelb überlastet werden konnte, was daran erkenntlich war, daß der Farbstoff

erst nach 4 Tagen über die Serumgrenze hinwegwanderte. Viel merkwürdiger war der Einfluß der S.E.K. auf grobdisperse Farbstoffe z. B. Kongorot. Kongorot, das in wässeriger Lösung Gelatingallerte nicht zu durchdringen vermag, diffundiert plötzlich bei Serumzusatz genau wie dieser.

Aber noch eine andere physikalisch-chemische Eigenschaft der Farbstoffe wurde durch Serumzusatz völlig unterdrückt, nämlich die individuelle Wanderung der Farbstoffteilchen im elektrischen Feld. In geeigneten Versuchsverfahren wies Bennhold nach, daß die individuelle Wanderung saurer Farbstoffe wie Brillant-Kongorot oder basisch Methylenblau aufgehoben wurde und gebunden war an die der sauren Eiweißkörper. Die Verbindung der Farbstoffe kann durch gallensaure Salze gesprengt werden. Es wird daher angenommen, daß besonders die Leber zu dieser Sprengung befähigt sei, da sich in der Galle die Farbstoffe frei wieder finden, wofür ebenfalls die gallensauren Salze verantwortlich zu machen seien. Warum dann aber gerade bei Lebererkrankungen mit Ikterus, also auch Vermehrung der Gallensäure, der Farbstoffschwund von intravenös injiziertem Kongorot verlangsamt ist, scheint gegen diese Auffassung zu sprechen, da man vielmehr eine beschleunigte Ausscheidung nach vorher Gesagtem erwarten müßte.

Nun drängt sich die Frage auf, welche Gruppe der S.E.K. für die Farbstoffbildung in Frage kommt. Um das chemisch-physiologische Verhalten der S.E.K. möglichst zu schonen, wurde die Elektrodialyse nach Ettisch und Ewig gewählt, nämlich den isolierten Fraktionen Naphtolgelb S zugesetzt und es zeigt sich, daß die Euglobinfraktion keinen Farbstoff, dagegen die Albuminfraktion den Farbstoff genau so intensiv wie das komplette Serum band. Umgekehrt fällt beim Elektrodialysieren von Serum, das mit Naphtolgelb versetzt war, Globulin farblos aus. Die Verbindung des Naphtolgelb S geschieht somit offenbar allein durch die Albuminfraktion. Die Globulinfraktion hat keinen Anteil daran. Um nun auch die quantitative Bindung an die S.E.K. zu studieren, bediente sich Bennhold der Entmischung durch Kataphorese. Diese gründet sich auf folgenden Gedankengang: Alle kolloiden Teilchen sind im wasserreichen Milieu Träger elektrischer Entladungen. Vermöge dieser Ladung wird dem Teilchen im elektrischen Feld eine bestimmte Wanderung erteilt. Negative Teilchen werden zur Anode, positiv geladene zur Kathode wandern.

Die im Einzelfall erreichte Wanderungsgeschwindigkeit hängt von vielen Faktoren ab. Bei diesem Wettlauf im elektrischen Feld wird also eine Trennung der suspendierten Teilchen herbeigeführt. Eine geeignete Apparatur läßt Untersuchungsproben aus gewünschten Tiefen der zu untersuchenden Flüssigkeit entnehmen. Bezeichnet man nun die Wanderungsgeschwindigkeit des Fibrinogens mit a, so beträgt die der Globuline 1,8 a und die der Albumine 5,0 a. Dadurch ist es möglich festzustellen, ob eine Substanz überhaupt an Eiweiß haftet und an welcher Eiweißfraktion. Alle S.E.K. wandern nun bei unverändertem Serum zur Anode. Entnahmen zeigen, daß tatsächlich in der vordersten Zone reines Albumin vorhanden ist, kathodenwärts die Globuline zu finden sind. In den Mischael'schen Kathaphorese-Apparat füllt Bennhold Serum eines hochgradig ikterischen Patienten (Bilirubingehalt 66 BE).

Es zeigte sich dabei, daß die Wanderungsgrenze des Bilirubins genau mit der des Albumins zusammenfällt sowohl nach der Kathoden- wie nach der Anodenseite hin und außerhalb dieser Zone auch kein Albumin nachweisbar war. Durch große Zusätze von Bilirubin wurde nun Serum künstlich überlastet. Nur Bilirubinteilchen, die schneller wandern als die Albumine, würden bei Überlastung des Serums als diffuse Vorzone voranwandern. Jedoch ergab sich auch hier das Bilirubin an die Serumeiweißkörper gebunden und zwar wie die Probeentnahmen weiter zeigten, nur an die Albumine.

Der Nachweis, daß alles Bilirubin an Serumeiweißkörper gebunden ist, wurde geführt mit dem Starling'schen Herz-Nieren-Lungenpräparat. Es handelt sich bei dieser Versuchsanordnung also um die Frage: tritt im Urin der künstlich durchbluteten isolierten Hundeniere Bilirubin oder Eosin auf. Wenn dem Durchströmungsblut Bilirubin und Eosin in Mengen zugesetzt wird, die von den Plasmaeiweißkörpern desselben quantitativ gebunden werden. Dabei zeigte sich nun, daß nach 12 Minuten Bilirubin und Eosin fast eiweißfrei im Urin der isolierten Niere erschienen. Möglicherweise sind dies jedoch keineswegs die einzigen Stellen im Organismus, wo an die S.E.K. gebundene Substanzen abgehängt werden können. So z.B. ist ein Ort noch höherer Affinität für Kongorot das Amyloid. Die zweite merkwürdige Tatsache ist der Ikterus selbst. Wenn aller Gallenfarbstoff an die S.E.K. gebunden ist, wie ist dann eine diffuse Gelbfärbung beim Ikterus erklärlich?

Rosenthal konnte zeigen, daß bei Ikterus garnicht eine diffuse Gelbfärbung der Gewebe besteht, sondern nur ganz bestimmte Gewebsarten besonders das Elastin sich mit Bilirubin im lebenden Organismus anfärbt. Wässerige Bilirubinlösung färbt im Gegensatz zum lebenden Organismus ziemlich wahllos alle Gewebe. Im Körper werden also offenbar durch den Eiweißschutz der S.E.K. nur Gewebe höchster Affinität angefärbt. Nicht geklärt durch die Arbeit Bennholds scheint das Zustandekommen der Diazoreaktion im Blutserum die bekanntlich nach Fällung der S.E.K. ausgeführt wird. Man müßte annehmen, daß das gesamte Bilirubin durch die Albumine mitgerissen werden müßte, was jedoch nicht der Fall ist. Wenn nämlich das Serumeiweiß kaum oder wenig Gelbfärbung aufweist unterscheidet sich das enteiweißte, ikterische doch deutlich von nicht ikterischem Serum durch seinen starken Bilirubingehalt. Zu diesem Punkt liefern Weltmann und Joost anscheinend Aufklärung. Diese Autoren unterscheiden zwischen absorbierbarem und nicht absorbierbarem Bilirubin. Das nicht absorbierbare Bilirubin wird dadurch abgetrennt, daß es nach Zusatz von 3 ccm 96%igen Alkohols zu 1,5 ccm Serum plus etwas Ammonsulfat in das Filtrat übergeht. Die Erklärung hierfür wäre damit eine ungleiche Festigkeit des Bilirubins an die S.E.K. Zur Klärung der Frage, ob das Lipoid Cholesterin-Bindungen mit dem S.E.K. eingeht, wurde auch hier das Gelatin-Überschichtungsverfahren und der Kathaphoreseversuch ausgeführt. Im Gelatinversuch fand sich keinerlei Bindung an die in das Gelatin eingewanderten Albumine. Im Kathaphoreseversuch wurde das Cholesterin mit kolloidalem Sudanrot, die Albumine mit Naphtolgelb angefärbt. Die wandernde Sudanrotgrenze fiel nun genau mit der wandernden Globulingrenze zusammen.

Die Arbeiten Bennholds haben nun einwandfrei ergeben, daß u. a. 1. die Globuline und 2. die Albumine als Vehikel gelten können. Ob nun diese in vitro geltende Tatsache auch für den lebenden Organismus Gültigkeit hat, in welchem Grade und ob sich bestimmte Normen bezüglich der Schwere von Erkrankungen aufstellen lassen, soll im Folgenden näher untersucht werden. Es war daher nötig Seren von Kranken zu untersuchen, deren Serumeiweißquotient gestört war, und zwar in der Richtung, daß eine Verschiebung der Eiweißkörper zu-

gunsten der Globuline stattfand. Da wir nun wissen, daß eine solche Verschiebung bei stärkerer Erhöhung der Blutkörperchensenkung angenommen werden darf, lag es nahe, solche Seren einer genaueren Untersuchung zu unterziehen. War es nun in vitro so, daß ein saurer Farbstoff an die Alb. gekettet ist, so erhebt sich die Frage, ob im lebenden Organismus bei Störung des normalen Serumeiweißquotienten das relativ oder z. T. absolut verminderte Albumin diesen Farbstoff nur ungenügend binden kann. Wäre dies der Fall, so müßte man erwarten, daß der Farbstoff entweder zum Teil frei im Blut kreist, oder daß es zu einer Übersättigung der Albumine kommt. In beiden Fällen wäre eine Ausscheidung des Farbstoffes im Harn denkbar.

Als saurer Farbstoff fand Kongorot Verwendung wobei die Arbeiten Bennholds als Grundlage dienten. Kongorot hat den Vorteil, daß es intravenös injiziert ohne Schwierigkeiten vertragen wird. Eine nötige Mischung des Farbstoffes mit dem Serum hat 4 Minuten nach der Injektion sicher stattgefunden. Bennhold untersuchte nun normale Seren von Menschen, indem er 10 ccm einer 1%igen Kongorotlösung intravenös spritzte und nach vier Minuten durch Venenpunktion, die nach 60 Minuten wiederholt wurde, den Farbstoffschwund aus dem Serum mit dem Autenrieth'schen Kolorimeter nachwies.

Die Untersuchung an Normalen zeigte nun eine Abnahme des Farbstoffgehaltes im Serum innerhalb der ersten Stunde von durchschnittlich 19,9%. Der Nachweis im Urin gelang ohne weiteres niemals. Erst bei größeren Mengen Harns 100—300 ccm etwa, trat eine leichte Rosafärbung des einfachen Filters, durch das man den Harn laufen ließ, ein. Die Dauer der Ausscheidung erstreckte sich bis zu 9 Tagen. Bennhold untersuchte immer auch verschiedene Erkrankungen auf die Farbstoffbindungsreaktion. Glomerulonephritis und Nephrosklerose zeigten innerhalb der ersten Stunde 21,9%. Luische Nephrosen 55% zugleich mit starker Ausscheidung aus dem Harn; die Nieren sind also abnorm durchlässig für Kongorot. Eine Verlangsamung des Farbstoffschwundes im Blut erbrachten Lebererkrankungen insbesondere die akute gelbe Leberatrophie. Ein Parallelismus zwischen Schwere der Lebererkrankungen, dem Bilirubingehalt und dem Farbstoffschwund konnte nicht festgestellt werden. Die höchsten Werte des Farbstoff-

schwundes ergaben sich bei der Amyloidose und zwar bis 72 %, wobei jedoch im Harn nur sehr wenig Kongorot ausgeschieden wurde. Das Kongorot verläßt bei dieser Erkrankung durch die geschädigte Endothelwand die Blutbahn, um sich im Amyloid zu verankern (Bennhold). Sektion Amyloiderkrankter zeigte schon makroskopisch deutliche Färbung der Milz und Nieren ebenso der Leber. Mikroskopisch konnte man eine Speicherung des Kongorots in den Glomeruli, aber auch den Tubuli und Sammelröhren erkennen, die Milz war mehr diffus gefärbt. Nicht nachgewiesen wurde eine Speicherung des Farbstoffes im Ascites, in Empyemen, nekrotischen Partien bei akuter gelber Leberatrophie. Bacher und Suell, Schönberger haben diese Angaben nachgeprüft und das Verhalten des injizierten Kongorots insbesondere bei der Amyloidose und bei Nierenerkrankung bestätigt. Ein Übertritt des Farbstoffes in den Harn wurde im allgemeinen nur bei hohem Blutcholesteringehalt (über 100 mg %) und Oedemen von renalem Typ, bei Albuminurien, sowie bei Serumeiweißgehalt unter 5 %, gefunden. Wang und Aller haben in Tierversuchen nachgewiesen, daß pneumonische Lungenteile Kongorot in stärkeren Maßen zu speichern vermögen. Interessant ist es auch, daß bei den künstlich mit Pneumokokken infizierten Hunden der Farbstoffschwund aus dem Blut verlangsamt war. Die Tatsache könnte man vielleicht mit der starken Inanspruchnahme des Reticuloendothels in Zusammenhang bringen.

Folgende Versuchsanordnung wurde nun festgelegt. Seren mit veränderten Globulin-Albumin-Quotienten werden geprüft auf die Farbstoffbindungsreaktion, wobei einerseits der Farbstoffschwund im Serum, andererseits die Ausscheidung des Kongorots durch den Harn untersucht werden. Zur Verwendung kamen Seren von Patienten, deren Blut eine hohe Blutkörperchensenkung aufzuweisen hatten, da, wie bekannt, vor allem der veränderte Albumin-Globin-Quotient die Senkungsgeschwindigkeit beeinflußt.

Methodik.

Zunächst ging man in der Weise vor, daß die Blutkörperchensenkung des nüchternen Patienten bestimmt wurde (nach Westergreen). Die in der ungestauten Cubitalvene be-

lassene Nadel dient weiterhin zur Entnahme von ca. 20 ccm Blut mittels steriler, trockener Glasspritze. Diese Menge war nötig, um genügend Serum zur Bestimmung der Serumeiweißkörper sowie zur Prüfung des Farbstoffschwundes im Stufenphotometer zu bekommen. Zur Weiterbehandlung wurde das Blut zur möglichsten Schonung in Zentrifugengläser abgegossen und dann 15 Minuten scharf zentrifugiert. Die Tourenzahl betrug ungefähr 3000 Umdrehungen in der Minute. Bei diesem Verfahren zeigte es sich, daß eine Haemolyse am wenigsten zu befürchten war, da wohl die roten Blutkörperchen noch bevor eine Haemolyse zustandegekommen wäre, abgesetzt waren. Zur Ablösung von Fibrinfäden, die an der Glaswand hafteten, wurde eine Glasnadel benutzt, die bei vorsichtigster Anwendung fast nie eine Haemolysierung des Serums im Gefolge hatte. Nach Ablösung wurde nochmals kurz scharf zentrifugiert. Das klare, nicht haemolytische Serum, wurde nunmehr mit einer gereinigten Pipette abgehoben und in einem sterilen Reagenzglas zur Weiterverarbeituug bereitgestellt.

Anschließend an die oben erwähnte Blutentnahme erfolgte nach dem Verfahren Bennhold's eine intravenöse Injektion von 10 ccm einer sterilen 1%igen Kongorotlösung, die in der Apotheke für diesen Zweck hergestellt wurde. Die Injektion wurde durchwegs ohne Störung vertragen. 4 Minuten und 60 Minuten nach der Injektion Blutentnahme von je 10 ccm Blut. Beide Entnahmen wurden hierauf in gleicher Weise wie oben zentrifugiert und das Serum abgehoben um sofort den Farbstoffschwund im Pulfrich'schen Photometer nach der Methode Heilmeyer's zu messen. Die zur Messung verwendeten Cuvetten besaßen eine lichte Weite 1,46 mm und zwar wurde jeweils das nach 4 Minuten Kongorot-Injektion erhaltene Serum, dann das 60 Minuten später gewonnene mit ungefärbtem Nativserum verglichen. Als Lichtquelle wurde elektrisches Licht verwendet. Die Intensität des noch durchgehenden Lichtes wurde an der Trommeleinteilung der Blendenschraube abgelesen. Die Differenz beider Ablesungen ergab den Gradmesser des Lichtdurchtrittes oder mit anderen Worten den graduellen Unterschied der Verfärbung bezw. Entfärbung des Serums, der sich dann in Prozenten ausdrücken läßt. Vor das Okular des Stufenphotometers wurde das von Firma Zeiss lieferbare Filter S 50 eingeschaltet. Es ist das ein grünes Filter, das gerade dem Spektrumsbereich angehört, in dessen Linien die Absorptionsstreifen des Kongorot fallen.

Die Ausscheidung des Kongorots im Harn wurde in dem 60 Minuten nach der Konkorotinjektion erhaltenen Harn untersucht. Der Harn wurde mehrmals durch ein einfaches Papierfilter gegossen und die Harnmenge bestimmt. Je nach der Rötung des Filters erfolgt die Einteilung in positiv +, + + positiv, + + + positiv, wobei unter einfach positiv eine Rosa-Tönung, unter zweifach positiv eine hellrote Färbung und unter dreifach positiv deutliche Rötung zu verstehen ist. Da es leider eine exakte quantitative Messung für Konkorot-Ausscheidung im Harn nicht gibt, mußte dieses Verfahren, wenn es auch nur eine gröbere Schätzung ermöglicht, doch noch als geeignet beibehalten werden.

Zur Bestimmung der Serumeiweißkörper wurde das Verfahren von Howe angewandt. Es erlaubt, mit möglichst geringen Serummengen zu arbeiten und bietet dabei doch genaues Arbeiten. Prinzip: die Verwendung von Natriumsultat zur Färbung der Globuline ermöglicht es, die Plasmaeiweißkörper auch in kleinen Mengen Blut zu bestimmen. Die Gesamteiweißkörper im Serum werden mit der Kjeldahl-Methode bestimmt und das Nicht-Eiweiß in Abzug gebracht. Das Albumin wird in Filtrat nach der Füllung der Globuline mit 22,2 % Na_2SO_4 bei 37° ermittelt; das Globulin im Serum erhält man aus der Differenz: Gesamt-Eiweiß-Albumin.

Für jede einzelne Bestimmung braucht man 0,5 ccm Serum. Alle Fällungen und Filtrationen müssen bei 37° in einem Brutschrank gebracht werden. Man braucht Lösungen von wasserfreiem Na_2SO_4 in 22,2 %iger Konzentration. Versetzt man 15 ccm derselben, so erhält man die endgültige Konzentration von 21,5 %, bei der alle Globuline ausfallen. Man filtriert dann durch ein mit einer geringen Menge zu filtrierenden Lösung durch ein angefeuchtetes 9 cm Filter. Das Abmessen der Mengen muß mit genau kalibrierten Pipetten erfolgen. Der N wird jeweils nach der Kjeldahl-Methode bestimmt. Bei jeder Bestimmung werden je 2 Versuche ausgeführt: Gesamt N : 0,5 Serum werden mit 15 ccm Wasser versetzt. Nach Filtration 2 mal 5 ccm zur Kjedahl-Bestimmung. Gesamt-Globuline: 0,5 ccm Serum versetzen mit 15 ccm 22,2 % Na_2SO_4 Lösung bei 37°. Man gibt etwas Thymol zu, verschließt das Gefäß, schüttelt gut um und läßt 3 Stunden stehen, darnach filtriert man ab, man nimmt 2 mal 5 ccm zur Analyse. Nichteiweiß N : 0,5 ccm Serum werden bei Zimmertemperatur mit

15 ccm einer 5 % Trichloressigsäure versetzt. Die übrige Behandlung wie bei Globulin. Die Eiweißwerte werden aus den N-Werten durch Multiplikation mit 6,25 gewonnen.

Zunächst interessiert nun rein allgemein die Frage, ob denn schon augenfällige Korrelationen zwischen erhöhter Blutkörperchensenkung und dem Farbstoffschwund im Serum besteht. Deshalb wurde in 5 Fällen von stark beschleunigter Senkungsgeschwindigkeit Kongorot injiziert und der Farbstoffschwund im Serum bestimmt. In gleicher Weise geschah dies bei Patienten mit normaler bezw. verlangsamter Blutkörperchensenkung. Eine Serumeiweißbestimmung sowie die Prüfung der Kongorotausscheidung im Harn wurde nicht durchgeführt. (Tabelle I). Die Resultate dieser Voruntersuchungen sind in Tabelle I No. 1 — 10 zu ersehen. Die Zahlen unter I und II entsprechen den Werten der Blendentrommel des Stufenphotometers bei den jeweiligen Untersuchungen (4 Min. und 60 Min. nach Kongorotinjektion). Es zeigte sich, daß im allgemeinen die Werte des Farbstoffschwundes bei den stark beschleunigten Senkungen höher liegen als es in den Fällen mit normaler Senkung zutrifft. Aus dem Rahmen fällt Versuch Nr. 3, der einen Farbstoffschwund von nur 10 % aufweist, also einen, auch für die relativ geringere Senkungsbeschleunigung auffallend niederen Wert. Interessant ist dagegen der hohe Farbstoffschwund-Versuch No. 1 der hier 50 % beträgt, also weit über den Durchschnitt von ca. 19,9 % liegt. Deswegen vor allen interessant, als es sich hier um einen Versuch bei einen an Edocarditis lenta erkrankten Mann handelte. Wie schon früher erwähnt wurde, ist gerade bei dieser Art der Erkrankung das reticuloendotheliale System in vollem Verteidigungszustand, d. h. voll leistungsfähig. Der Versuch 1 bestätigt auch Beobachtungen von Adler und Reimann von der Gegenseite aus, denn es läßt die starke Leistungssteigerung des RES an dem raschen Farbstoffschwund erkennen.

Nach diesen einleitenden Versuchen wurden nun weitere Untersuchungen bei Patienten mit stark beschleunigten Senkungen angestellt. Außer dem Kongorotschwund wurde die Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im Serum, sowie die Bestimmung (Tabelle 2 Versuch No. 11—35) Albumin und Globulin angestellt. Zum Schlusse fand eine Prüfung des im Harn ausgeschiedenen Kongorots statt. Tabelle 2 Versuch

Tabelle I.

lfde. Nr.	Name Hauptbuch-Nr.	Erkrankung	Herzgefäße	Ausscheidungsorgan Niere	Kongorotschwund im Serum I	Kongorotschwund im Serum II	Kongorotschwund im Serum %	Blutkörp. senkungsgeschw.
1	Vill Kresz. 1412/35	Endocarditis!	Syst. Ger. über allen Klappen Kürtensche RA.+	o. B.	31	63	50	101/121
2	Hammerl 1906/35	Subacidität Schnürleber	o. B.	Urobg. (+) Leuko u. Epith.	34	48	29	66/100
3	Koll 1860/35	Bronchit. ak. chron. Hyperacidität	o. B.	o. B.	60	67	10	25/66
4	Grasser Agn. 1869/35	Bronchial-Ca?	o. B.	o. B.	46	64	28	49/82
5	Zimmermann A. 1112/35	Herzinsuffizienz mit Ascites, Leberschädigung	Dil. cord. Systol. u. diast. Ger. über Herzspitze RR 105/80	Alb. + Aldeh. k. + Sed. lat., Epith. Leuko.	62	88	29	110/127
6	Moll Josef 2314/35	0	o. B.	o. B.	55	65	15	1/3
7	Erhardt Mich. 2476/35	Polyarthrittis chron.	o. B.	o. B.	50	70	28	3/9
8	Müller Max 2451/35	Neuralgie	o. B.	o. B.	53	60	12	2/6
9	Moser Marg. 913/35	Hypertonie	Extrasyst. RR 160/95	o. B.	34	44	22	2/6
10	Dürmeier Ant. 262/35	Arthrit. def. Hüftgel.	o. B.	o. B.	43	54	20	1/3

Tabelle II.

Lfde. No.	Name	Erkrankung	Herz Gefäße	Nieren	Kongorot Schwund i. Serum I	Kongorot Schwund i. Serum II	Kongorot Schwund i. Serum %	Kongorot Ausschdg. i. Harn ccm	Serum-Eiweiß Ges.	Serum-Eiweiß Glob.	Serum-Eiweiß Alb.	Serum-Eiweiß Glob. Alb.	Blutkörp. Senkgs. Geschwindigkeit
11	Scherle J. 3678/35	Entzdl. Schrumpfniere Sec. Anäm.	180/100	Alb. im Harn +++ Sed.: Leuko; Ery.	55	70	24	23 ++	8,8	4,1	4,7	0,87	110/152
12	Leidenberger Jos. 3428/35	Myelom	o. B.	o. B.	52	68	23	40 ++	8,52	3,80	4,72	0,80	84/122
13	Allgäuer 68 J. 4880/35	Prostatahypertrophie Arterioskl.	o. B.	Sed. massenh. Leuko und Coli	45	59	27	65 +	7,13	3,45	3.68	0,94	62/102
14	Gröbel Th. 56 J. 3917	Ovarial-Ca?	o. B.	Alb. (+) Urobilinog. (+)	45	70	35	50 ++	6,89	2,94	3.95	0,75	90/120
15	Gruber Gg. 61 J. 3384	Ductus Cysticus-Ca. mit Leber-Met.	o. B.	Unmenge +++ Ald. (+)	48	68	30	25 +++	8,37	3,75	4,62	0.81	130/80
16	Weigl Joh. 74 J. 3829	Cystitis Prostatahypertrophie	o. B.	Alb. (+) Unmenge Leuko u. Epith.	48	60	20	35 +++	6,74	2,33	4,41	0,52	60/91
17	Günther R. 72 J. 4834	Comp. Mitralinsuff. chron. Polyarthritis	komp. Mitralinsuff.	o. B.	39	56	30	65 ++	7,44	3,20	4,24	0,73	67/98
18	Schrenker L. 40J. 4195	Lues; Lymphdrüsenschwellg. am Hals	systol. Unreinheit an Herzspitze RR/130/90	o. B.	47	57	18	35 +	7,59	3,95	3,64	1,09	104/124
19	Wunderle L. 71J. 5169	Rektum-Ca.	o. B.	o. B.	44	66	33	150 +++	6,74	3,10	3,64	0,85	62/73
20	Greil Joh. 5578	Myodeg. cordis Prostatahypertrophie	Arrythmia abs. RR 12/85	Ald. (+) Spez. Gew. 1018 Sed.: viel Ery und Leuko	49	56	25	60 +++	6,82	2,17	4,65	0,47	68/109
21	Maier M. 45 J. 5729	Endocrine Störung, Grundumsatzsteigg.	o. B. RR 135/80	Adelh. (+)	45	51	11	30 +	8.75	3,87	4,88	0,79	56/96
22	Fichtner 65 J. 3086	Akuter Schub bei Arthr. def. des Kniegel.	o. B.	o. B.	46	62	25	25 ++	6,42	2,56	3,87	0,66	130/170
23	Dreher 43 J. 5933	Ca. ventriculi mit Metast in (?) der Leber Sek. Anaemie	o. B.	Takata Ara +++ Aldeh. + Indican. +	60	71	13	100 +++	6,66	2,71	3,95	0,69	54/100
24	Urban 35 J. 6133	Lymph. Leukämie	o. B. RR 100/60	Alb. + Sed.: Leuko hyal. Zyl.	59	73	19	45 +	9,45	4,11	5,34	0,77	120/132
25	Gensler K. 75 J. 6228	Aortenskl. Emphysem bronch.	Arterioskl.	Sed.: Leuko + Bakterien	38	50	21	50 +++	8,06	3,39	4,65	0,73	68/107
26	Hergesheimer 77 J. 6315	Cavern. cirrh. prol. Tbc.	o. B.	Epith.	42	62	23	30 ++	7,51	2,79	4,72	0,59	76/117
27	Kuchelmeier 55 J. 6629	Hypernephrom	o. B.	Ald. + Massenh. Ery.	47	57	17	45 +	7,20	3,25	3,95	0,92	62/105
28	Schornbaum 24 J. 6254	Tonsillarabs. ak. Nephritis	o. B. RR 100/55	Alb. + Sed.: viel Ery. + Leuko; Leukozytenzylinder	50	62	19	40 ++	8,13	3,17	4,96	0,62	84/132
29	Kramer Th. 59 J. 6144	Herzmuskelinsuffiz.	Cor. dilat. Syst. Geräusch üb. Mitralis RR 155/85 Pendelrhytmus	Ald. +	43	53	18	40 +++	8,85	3,66	5,19	0,70	44/73
30	Neumüller S. 60 J. 5950	Mitralinsuff. Hyperthyreose	Dilat. cordis. Syst. Geräusch über Mitralis RR 150/85	o. B.	45	56	10	50 ++	7,28	3,25	4,03	0,80	63/103
31	Bertenrainer 23 J. 4144	Chron. Polyarthritis Rezidiv	o. B.	o. B.	44	60	27	15 ++	6,58	3,17	3,41	0,96	55/85
32	Schmid Rosa 58 J. 261/36	Muskul. Herzinsuff. Aortenstenose	Oedeme RR 140/40	Urobilinogen (+)	50	63	21	60 +++	8,29	3,88	4,41	0,88	53/97
33	Draxl J. 31 J. 129	Caver cirrh. prol. Tbc. pulm.	o. B.	o. B.	42	55	24	30 +	9,53	4,11	5,42	0,75	73/100
34	Hartmann A. 63 J. 251	Hypernephrom sek. Anämie	RR 175/85	Ery. ++ viel gran. Cyl. u. Leuko, Alb.++	44	52	15	85 +	7,51	3,77	3,74	1,0	95/130
35	Mitterer J. 75 J. 829	Oesophagus Ca.	o. B.	o. B.	38	49	22	25 +++	8,54	3,50	5,05	0,69	78/112

No. 11—35 enthält die gesamten Versuchsergebnisse in der Reihenfolge wie die Versuche ausfielen. Die Tabellen enthalten außer den Versuchsergebnissen noch die Krankheitsbezeichnung, sowie einen Einblick in den Zustand des Kreislaufsystems und der Nierenfunktion.

Was nun bei allen Versuchen sofort auffiel, war das Verhalten der Kongorotausscheidung im Harn. Während normaler Weise nach Injektion von Konkorot dieses im Harn nur in größeren Harnmengen nachweisbar ist, gelang dies schon einwandfrei in Mengen von 25 ccm Harn. Da die nüchternen Patienten unmittelbar vor der Kongorotinjektion die Blase entleerten, ließ sich eine genaue Harnmengenbestimmung leicht durchführen, wenn 60 Minuten nach der Injektion eine abermalige völlige Entlehrung stattfand, zur gleichen Zeit also, in der auch der Farbstoffschwund im Serum bestimmt wurde. Es handelt sich zweifellos um eine vermehrte Ausscheidung des Kongorot durch die Nieren, die unabhängig von der ausgeschiedenen Harnmenge blieb. In allen Fällen fand eine Verfärbung des weissen Papierfilters von Rosa- bis Rotfärbung statt.

Zieht man nun die Werte des Farbstoffschwundes im Serum zum Vergleich heran, so ergiebt sich jedoch kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Schnelligkeit der Entfärbung des Serums und dem Grad der Kongorot-Ausscheiduug im Harn, ein Verhalten, das vielleicht auch nicht erwartet werden kann, denn die im Harn ausgeschiedene Menge Kongorot ist zu gering, als daß sie die Farbstoffkonzentration im Serum zu erschüttern vermöchte.

Vielmehr interessiert das Verhalten der Eiweißkörper im Serum. Wie zu erwarten war, sind die Gesamteiweißwerte fast ohne Ausnahme erhöht und zwar zugunsten der Globuline, wie es bei starker Blutkörperchensenkung der Fall ist. Nur in 3 Fällen bewegt sich der Globulin-Albumin-Quotient innerhalb normaler Grenzen wie auch der Gesamt-Eiweißspiegel. Wenn nun tatsächlich die Albumine die Träger des Kongofarbstoffes sind, so müßte bei veränderten Globulin-Albuminverhältnissen auch eine Änderung des Farbstoffschwundes im Serum oder eine vermehrte Ausscheidung des Farbstoffes, da ja bei vermindertem Albumingehahlt auch die Vehikelfunktion herabgesetzt sein müßte — stattfinden.

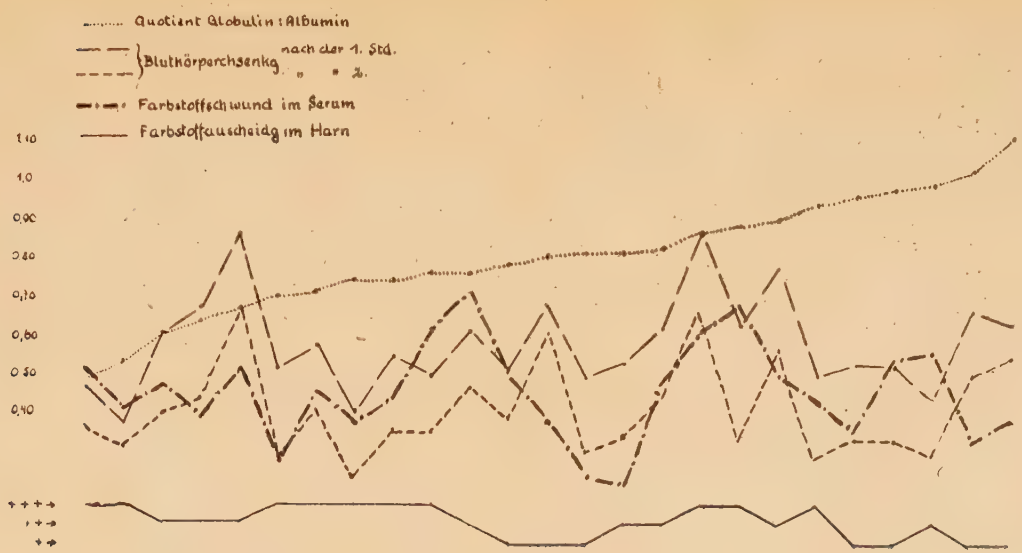
Tatsächlich scheint diese Auffassung durch die vermehrte

Farbstoffausscheidung im Harn Berechtigung zu haben. Eine Prüfung auf den Parallelismus zwischen dem Globulin-Albumin-Quotienten und der Ausscheidung im Harn ermöglicht Tabelle III. Der Globulin-Albumin-Quotient ist hier in aufsteigender Reihenfolge eingetragen und ermöglicht den Vergleich mit den übrigen Daten. Der normale Albumin-Globulin-Quotient beträgt in normalem Serum 0,54. Es läßt sich nun an Hand der Aufstellung ein solcher Parallelismus mit Deutlichkeit nicht feststellen, wie er auch bei näherer Prüfung mit den anderen Faktoren (Senkungsgeschwindigkeit oder Farbstoffschwund im Serum) nicht vorhanden ist. Beweisen ließ sich zunächst nur die Tatsache der vermehrten Farbstoffausscheidung im Harn im Zusammenhang mit stark beschleunigter Geschwindigkeit und verändertem Globulin. Albumim-Quotient. Hinzuweisen ist auf das starke Ausscheidungsvermögen der ersten 3 Versuche in Tabelle 3, d. h. in den vorher erwähnten Fällen mit fast normalen Eiweißverhältnissen im Serum; die Theorie der Vehikelfunktion scheint hier Anwendung finden zu können, worauf später nochmals eingegangen werden soll.

Unterzieht man nun den Farbstoffschwund im Serum einer näheren Betrachtung, so ergibt sich ein meist über der Norm gelegener Farbstoffschwund. Die normalen Durchschnittswerte liegen um 19,9% innerhalb einer Stunde. Wie schon erwähnt, geht der Grad der Farbstoffausscheidung im Harn mit dem Farbstoffschwund im Serum nicht Hand in Hand. Auch ein Vergleich mit dem Globulin-Albumin-Quotienten läßt einen zu erwartenden Parallelismus nicht erkennen. Dieses Verhalten ist, deshalb so auffallend, da doch im Sinne der Vehikel-Funktionstheorie anzunehmen ist, daß Veränderungen im Serumeiweißbild sich auch in veränderter Vehikelfunktion spiegelten. Je mehr Vehikel umso größer die Leistung, je weniger Vehikel, umso geringer diese, d. h. in letzterem Fall umso schnelleres Verschwinden des Farbstoffes aus der Blutbahn, sei es nun, daß der frei im Blut sich befindliche Stoff von der Niere oder einem anderen Organ abgefangen würde oder der nur mehr ungenügend an Vehikel gekuppelte Farbstoff leichter abgehängt würde. Wohl ließe sich sagen, daß in den meisten Fällen ein vermehrter Farbstoffschwund stattfand, daß auch eine erleichterte Ausscheidung im Harn vorliegt aber nicht im Sinne: hier erhöhten Eiweiß-Quotienten, da vermehrter Farbstoffschwund.

Tabelle III.

Erkrankung	Senkung ..... 1 St. ..... 2 St.	Kongorotausscheidung im Serum %	Kongorotausscheidung im Harn	Quotient Glob. Alb.
Myodegener. cord. 20	69/109	25	+++	0,47
Cystitis Prostatahyp. 16	60/91	20	+++	0,52
Cirrh.-cavern. prol. Tbc. 26	76/117	23	++	0,59
Tonsillarabs. akut. Nephritis 28	84/132	19	++	0,62
Arthritis deform. akut. Schub 22	130/170	25	++	0,66
Ca. ventr. mit Lebermetast. 23	54/100	13	+++	0,69
Oesophagus Ca. 35	78/102	22	+++	0,69
Herzmuskelinsuff. 29	44/73	18	+++	0,70
Emphysem, Bronchitis, Aortenskler. 25	68/107	21	+++	0,73
komp. Mitralinsuff. 17	67/89	30	++	0,73
Ovarial-Ca. 14	90/120	35	++	0,75
Cavernöse cirrh. prol. Tbc. 33	73/100	24	+	0,75
Lymph. Leukämie 24	120/132	19	+	0,77
Endokrine Störung 21	56/96	11	+	0,79
Mitralinsuff. Hyperthyreose 30	63/103	10	++	0,80
Myelom 12	84/122	23	++	0,80
Ductus Cysticus-Ca. m. Metast. 15	130/170	30	+++	0,81
Rectum Ca. 19	62/73	33	+++	0,85
Entzündl. Schrumpfniere 11	110/152	24	++	0,87
Muskul. Herzinsuff. 32	53/97	21	+++	0,88
Hypernephrom 27	62/105	17	+	0,92
Prostatahypertrophie, Aortenskl. 13	62/102	26	+	0,94
Chron. Polyarthritis, Recidiv 31	55/85	27	++	0,96
Hypernephrom 34	95/130	15	+	1,0
Lues, Drüsenschwellung 18	104/124	18	+	1,09


Quotient Globulin : Albumin
Blutkörperchensenkg nach der 1. Std.
" " 2.
Farbstoffschwund im Serum
Farbstoffausscheidg im Harn
1,10
1,0
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
++++
+++
++

Die nach Tabellen gezeichneten Kurven erbringen aber einen Zusammenhang zwischen Farbstoffschwund und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Tabelle IV.

Mit geringen Ausnahmen läßt sich erkennen, daß Senkungsgeschwindigkeit und Farbstoffschwund im Serum in wechselseitiger Beziehung stehen, daß Täler und Berge beider Kurven relativ zusammenfallen. Bei nach oben oder unten veränderter Senkungsbeschleunigung findet sich auch ein relativ gleichsinnig veränderter Farbstoffschwund.

Stellt man nach diesen Betrachtungen als Wesentlichstes heraus,

1. daß bei stark beschleunigter Senkung die Änderung des Serumeiweißbildes nach der grobdispersen Seite hin zu Ungunsten der Albumine sich ergab, eine deutlich vermehrte Farbstoffausscheidung im Harn und außerdem ein meist über die Norm gesteigerter Farbstoffschwund im Serum statthat.

2. daß jedoch ein Parallelismus schwischen den Ausscheidungsvorgängen und dem Globulin-Albumin-Quotienten im einzelnen nicht nachzuweisen ist, ja, daß sogar wie in Versuchen 1—3 Tab. III und 21—25 Tab. III ein gegensätzliches Verhalten aufwiesen, so drängt sich die Frage auf, ob nicht noch andere Faktoren bei der Vehikelfunktion eine Rolle spielen. Daß die Serumeiweißkörper den Hauptanteil dieser Funktion tragen, erscheint wohl sicher, jedoch läßt sich eine Gesetzmäßigkeit der Vorgänge nicht erkennen.

So entsteht die Frage, ob neben den Eiweißkörpern, die mit ihrer ungeheuren Grenzfläche von 125000 qm (Schade) eine große Adsorptionsgröße darstellen, dieser andere Faktor nicht andere Bestandteile des Blutes, die roten Blutkörperchen, sind. Auch sie sind mit ihrer riesigen Oberfläche dazu bestimmt, Träger wichtiger Stoffe für das Leben der Zellen zu sein. Daß die roten Blutkörperchen tatsächlich nicht nur den Transport des O_2 bezw. der CO_2 bewerkstelligen, sondern ebenfalls zu anderweitiger Vehikelfunktion herangezogen werden, haben schon die Versuche von Abderhalden und Kürten ergeben, deren Ergebnisse auch von anderen Autoren bestätigt wurden. Beide Autoren gingen von der Vermutung aus, daß Adsorptionsvorgänge an der Oberfläche der Erythrozyten eine Rolle spielen. Sie suspendierten Ery von Rindern in Aminosäuren

und Peptiden; dabei ergab sich, daß Aminosäuren von in 0,9 % iger Kochsalzlösung gewaschenen und suspendierten roten Blutkörperchen aufgenommen werden und zwar wie das Zustandekommen der Adsorptionsisothermen und die schnelle Einstellung eines umkehrbaren Gleichgewichts zwischen adsorbierender Oberfläche oder disperser Phase und dem Dispersionsmittel — ein weiteres Kennzeichen eines Adsorptionsvorganges — zeigt, handelt es sich um Adsorption. Ein besonderes Verhalten zeigt sich für Leucin, Polypeptide und Pepton. Die Aufnahme dieser Verbindungen durch die roten Blutkörperchen wird geringer bei zunehmender Konzentration. Durch Schütteln des Gemisches roter Blutkörperchen und Substraten (die zugesetzt werden), wird die Sonderstellung aufgehoben. Diese Erscheinung wird mit einer Oberflächenverminderung der Blutkörperchensuspension erklärt, hervorgerufen durch die agglutinierende Wirkung des Leucins, der Polypeptide und des Peptons, die durch Schütteln beseitigt, bezw. verringert werden kann. In ähnlicher Weise ließe sich an eine Bindung vielleicht nur eines kleinen Teils des injizierten Kongorots an die Ery denken. Während nun einerseits die Hauptmenge des Farbstoffs an die EWK gebunden, Veränderungen des EW-Quotienten zu Ungunsten der Albumine mit vermehrtem Farbstoffschwund im Serum und deutlicher Ausscheidung im Harn sich wiederspiegeln, könnte man andererseits die an die roten Blutkörperchen gebundene Farbstoffmenge für den fehlenden Parallelismus zwischen dem Farbstoffschwund und Ausscheidung hier und aus dem Globulin-Albumin-Quotienten dort verantwortlich machen.

Komplizierend auf diese Vorgänge würde nun noch eine Betrachtung einwirken: im Blut sind nämlich die Ery die Träger einer elektronegativen Ladung. Das ist nachweisbar durch ihre Entladung mit dem positiv geladenen Lanthan. Die Suspensionsstabilität des Blutes wird aufrecht erhalten durch die gegenseitige Abstoßung der gleichnamig elektrischen Blutkörperchen. Die Abnahme der Stabilität erklärt sich aus einer Verminderung der elektronegativen Ladung. Collands Untersuchungen haben auch ergeben, daß Intensität, Dauer und Geschwindigkeit der Agglutination von der elektrischen Ladung der Ery abhängig ist. Die Lathanversuche führten zu der Überzeugung, daß das Plasma dazu imstande ist, die Erythrozyten zu entladen. Es muß demnach elektropositiv gela-

dene Eiweißkomplexe enthalten. Linsenmeier bewirkte durch elektronegative Adsorbentien (Bolus alba, Tierkohle, Kaolin) eine Auflockerung des Plasmaeiweißes. Es trat darnach eine mehr oder minder erhöhte Stabilität des Blutes ein. Schwemmt man gewaschene rote Blutkörperchen in einer Fibrinlösung auf, so tritt eine intensive Entladung und damit Senkungsbeschleunigung ein. Der Effekt bei einer Globulinlösung ist gleich. Albumine erniedrigen die Stabilität am wenigsten.

Maßgebend für die Wirkung der EWK ist ihr isoelektrischer Punkt. Das ist der Zustand, in dem ihre Flockungstendenz maximal ist. Diese ist beim Globulin, dessen isoelektrischer Punkt der Reaktion des Blutes am nächsten liegt, stärker als beim Albumin und etwas schwächer als beim Fibrinogen. Wenn also an Stelle der Albumine in der Eiweißhülle der Ery Globuline auftreten, wächst die Tendenz zur Ausflockung und damit die Senkungsgeschwindigkeit. Ganerani kommt auf Grund seiner Studien über das elektrische Potential der Ery mit Hilfe des Kapillarelektrometers zu dem nämlichen Resultat. Auch er erbringt den Zusammenhang zwischen Senkungsgeschwindigkeit und dem Grad der negativen Ladung der Erythrozyten. Diese elektronegative Ladung nun wäre es, die ihrerseits wieder die Bindung des Farbstoffes an die Ery vielleicht bestimmend beeinflußt und variiert und somit eine Erklärung für das verschiedene Verhalten der Ausscheidung und des Farbstoffschwundes gegenüber den EW-Quotienten bietet. Vielleicht würden Untersuchungen bei Erkrankung mit stark verminderten oder vermehrten Erythrozyten einen Weg weisen.

Zusammenfassung.

In einer Reihe von Fällen mit erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit wurde nach Kongorot-Injektion der Farbstoffschwund im Serum, die Farbstoffausscheidung im Harn und Serumeiweißverhältnisse geprüft.

Es ergab sich neben einem meist über der Norm gelegenen Farbstoffschwund im Serum eine teilweise erheblich gesteigerte Ausscheidung im Harn. Diese Vorgänge gingen jedoch nicht parallel mit dem Serumeiweiß-Quotienten, wie man nach der Vehikel-Funktionstheorie erwarten müßte. Der

Globulin-Albumin-Quotient ist, mit Ausnahme von 3 Fällen, erhöht. In 3 Fällen finden sich normale Werte.

Ein relativer Parallelismus ist zwischen der Blutkörperchensenkung und dem Farbstoffschwund zu erkennen. Die Vehikelfunktion findet in der vermehrten Ausscheidungstendenz im Serum sowohl wie im Harn im Zusammenhang mit dem veränderten Globulin-Albumin-Quotienten ihren Ausdruck. Jedoch scheint die Veh.Funktion allein nicht ausreichend zu sein, da ein übereinstimmendes Verhalten der Höhe des Eiweißquotienten und den Ausscheidungsvorgängen fehlt.

Als beeinflußender Faktor in der Vehikelfunktion ist vielleicht auch die große Oberfläche der roten Blutkörperchen anzusehen, die einen Teil des Farbstoffes zu adsorbieren vermögen. Als Träger einer elektronegativen Ladung, die nicht unwesentlich auch die Blutkörperchensenkung bestimmt, könnte die Masse der Erythrozyten für das unterschiedliche Verhalten zwischen dem Ausscheidungsvermögen und dem Globulin-Albumin-Quotienten eine Erklärung finden.

Zum Schlusse gestatte ich mir, Herrn Professor Dr. med. Heinz Kürten, Direktor der Poliklinik München, für die gütige Überlassung des Themas sowie für die liebenswürdige Unterstützung und Förderung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

Abderhalden u. Kürten, Untersuchungen über d. Aufnahme von Eiweißabkömmlingen durch rote Blutkörperchen unter best. Bedingungen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 189 H. 4/6.

Adler u. Reimann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 47 45/4.

Bennhold, Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorots. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 142.

Collaud, Ueber den Einfluß der Ery.-Ladung auf die Senkungsgeschw. Bioch. Z. 166 (1926).

Frey H. C., Thrombopoese u. Immunität. Dtsch. Arch. klin. Med. 162.

Heilmeyer, Das Verhalten Kongorots zu den Serumkolloiden. Bioch. Zeitschr. 1929 Band 212.

Held, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 88 H. 5/6.

Held u. Behr, Die Rolle des Reticuloendothels bei der Bildung des Fibrinogens. Klin. Wochenschr. 1934 Nr. 31.

Herzfeld u. Klinger, Eiweißchem. Grundlage der Lebensvorgänge. Bioch. Zeitschr. 83.

Howe Rona, Praktikum d. phys. Chemie 1929.

Kürten, Weitere Untersuchungen an Endokarditis-Lentaserum. Klin. Wochenschr. 1929 Nr. 37.

Linzenmeier, Untersuchungen über d. Senkungsgeschw. d. roten Blutkörperchen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 181, 186.

Moll, Umwandlung von Albumin in Glob. Beitr. chem. Physiol. u. Pathol. 4 (1904).

Mond u. Netter, Die Pufferwirkung d. Serumeiweißkörper Bioch. Z. 163.

Reiner, Zur Kenntnis des Serumglob. Bioch. Z. 191.

Schade, Bedeutung der Kolloide f. d. inn. Med. Zeitschr. ärzt. Fortbild. 1927.

Schade u. Clausen, Der onktot. Druck d. Blutplasmas u. d. Entstehung der renal bedingt. Oedeme. Z. klin. Med. 100.

Schönberger, Wiener kl. W. 1905 Nr. 41.

Senshu, Einige Unters. über d. Frage d. Ursprungs d. Plasmaeiweißes. Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. 56/766.

Starlinger u. Wienands, Ueber das Verteilungsverhältnis d. zirkulierend. Eiweißkörper im Verlauf krankhafter Zustände. Z. exp. Med. 60.

Weltmann u. Jost, Ueber d. Adsorption des Bilirubins an Eiweiß. Dtsch. Arch. klin. Med. 161.

Lebenslauf.

Geboren am 1. Febr. 1907 in München als Sohn des Katastergeometers Hans Sax und dessen Ehefrau Maximiliane geb. Offelsmeyer besuchte ich in München zunächst die Volksschule. Trat hierauf in das Gymnasium über und erlangte meine Reife am Ludwigsgymnasium in München im März 1928. Ich widmete mich nun am gleichen Ort 1 Semester der Zahnheilkunde und 10 Semester der Medizin. Nach der am 22. Dez. 1933 bestandenen ärztlichen Prüfung praktizierte ich 1 Jahr an der medizinischen Universitätspoliklinik, wo ich auch nach meiner Bestallung als Arzt am 31. 12. 34 zunächst als Volontär verblieb. Am 1. 1. 36 wurde ich als Hilfsassistent von der Klinik übernommen und befinde mich z. Z. noch in dieser Stellung.